

## DIJAGNOSTIKA ANDERSON-FABRYJEVE BOLESTI

VANJA BAŠIĆ KES<sup>1,2,3</sup>, NEVENA GRBIĆ<sup>1</sup>, MILJENKA JELENA JURAŠIĆ<sup>1</sup>, IRIS ZAVOREO<sup>1</sup>  
i LUCIJA ZADRO MATOVINA<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva za neuroimunologiju i neurogenetiku, Zagreb, <sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zagreb i <sup>3</sup>Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska*

Anderson-Fabryjeva bolest je nakon Gaucherove bolesti najčešća lizosomalna bolest nakupljanja. Bolest se nasljeđuje X-vezano recesivno. Karakterizirana je smanjenom aktivnošću enzima  $\alpha$ -galaktozidaze (GLA) zbog čega dolazi do nakupljanja glikosfingolipida, posebice globotriaolceramida (Gb3) u različitim stanicama. Nakupljanje glikosfingolipida dovodi do multisistemnog oštećenja organa, a time i do manifestacija Anderson-Fabryjeve bolesti. Često se bolest manifestira svojim komplikacijama kao što su npr. moždani udar, zatajenje bubrega ili tegobe od strane srca. Dijagnozu najčešće postavljaju specijalisti neurolozi, nefrolozi i kardiolozi. Kad se postavi dijagnoza važno je učiniti probir daljnjih članova obitelji te započeti enzimatsko nadomjesno liječenje.

**Ključne riječi:** Anderson-Fabryjeva bolest, dijagnostika, probir, moždani udar

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, dr. med.  
Klinika za neurologiju  
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice  
Vinogradska 29  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: kesvanja@gmail.com

### UVOD

Anderson-Fabryjeva bolest je nakon Gaucherove bolesti najčešća lizosomska bolest nakupljanja. Bolest je nasljedna, a nasljeđuje se X-vezano recesivno. Karakterizirana je smanjenom aktivnošću enzima  $\alpha$ -galaktozidaze (GLA) zbog čega dolazi do nakupljanja glikosfingolipida, posebice globotriaolceramida (Gb3) u različitim stanicama (najčešće u endotelnim i vaskularnim mišićnim stanicama) (1). Nakupljanje glikosfingolipida dovodi do multisistemnog oštećenja organa, a time i do manifestacija Anderson-Fabryjeve bolesti. Gen za GLA nalazi se na Xq22. Identificirano je više od 585 mutacija. Najčešće se na tu bolest posumnja kada se javi njene komplikacije, npr. zatajenje bubrega, srčane tegobe ili moždani udar. Dijagnostički pristup uključuje, osim anamneze, detaljnog pregleda, slikovnu dijagnostiku i analizu aktivnosti GLA te kod žena i nekih muškaraca DNA sekvencioniranje (1,2).

### EPIDEMIOLOGIJA I GENETIKA

Smatra se da je prevalencija bolesti u općoj populaciji 1:117 000. Vjerojatno je prevalencija i veća, no kako manifestacije bolesti nisu specifične, bolest se teže dijagnosticira. Bolest je u muškaraca češća zbog X-vezanog recesivnog načina nasljeđivanja, iako mogu biti zahvaćene i žene koje su nositeljice defektnog gena (1). Pojavnost u muškaraca je veća nego u žena, a iznosi 1:40 000-60 000. Bolest se s muškaraca koji su hemizigoti prenosi na kćeri (heterozigote), ali ne na sinove. Žene koje su heterozigoti imaju 50 % šanse da predaju gen na kćeri i sinove. Kod žena koje su heterozigoti klinička slika varira od asimptomatske do ozbiljnije varijante koja je vidljiva u muškaraca (2).

## KLINIČKA SLIKA

Bolest se može manifestirati na tzv. "klasičan način" i "atipičnom varijantom". Klasična varijanta Anderson-Fabryjeve bolesti je ona koja se predominantno javlja u muškaraca (iako može i u žena koje su heterozigoti). Muškarci s klasičnim oblikom Anderson-Fabryjeve bolesti imaju malo ili uopće nemaju funkcijske GLA (<1 %). Klinički se bolest može manifestirati već u djetinjstvu ili adolescenciji, a simptomi koji se javljaju su:

- neuropatska bol u ekstremitetima (akroparestezije) – provocira ju stres, vrućina ili hladnoća te fizička aktivnost. U tablici 1 navedena su stanja koja diferencijalno-dijagnostički mogu dovesti do bolne neuropatije osim Anderson-Fabryjeve bolesti (3).
- teleangiektazije i angiokeratomi – nalaze se najčešće na preponama, stražnjici, pupku i bedrima
- kornealni opaciteti
- poremećaji bubrežne funkcije – najčešće proteinurija, izostenurija, poliurija ili polidipsija te neobjašnjeno bubrežno zatajenje
- hipo/hiperhidroza.

U odrasloj dobi pojavljuju se ozbiljnije cerebrovaskularne i srčane manifestacije koje dovode do povećane smrtnosti pacijenata s Fabryjevom bolesti.

Od srčanih manifestacija najčešće dolazi do hipertrofije lijevog ventrikula, fibroze miokarda, srčanog zastoja, bolesti koronarnih arterija, poremećaja srčanih zalistaka i provodnje srčanog impulsa. Tegobe se najčešće javljaju u dobi od 42 godine.

Od cerebrovaskularnih manifestacija najčešće dolazi do pojave tranzitorne ishemične atake i ishemijskog moždanog udara. Najčešća pojava navedenih tegoba javlja se u prosjeku od dobi od 40 godina. Anderson-Fabryjeva bolest jedna je od dijagnoza do koje se dođe pri utvrđivanju etiologije kriptogenih moždanih udara (4).

Osim navedenih manifestacija mogu biti zahvaćeni i drugi organi pa i dišni sustav (bronhitis, dispneja). Javlja se i subklinička hipotireoza, osteopenija i osteoporoz, psihološke manifestacije (tjeskoba, depresija, kronični umor).

Žene heterozigoti mogu biti asimptomatske nositeljice gena, a bolest se može različito manifestirati – od blažih simptoma do klasične kliničke slike. Za fenotipsku varijaciju odgovorna je X-inaktivacija kromosoma. Srčane, cerebrovaskularne i bubrežne manifestacije javljaju se u prosjeku 10 godina kasnije nego u muškaraca (2). U tablici 2 prikazana su stanja koja također mogu dovesti do moždanog udara, a diferencijalno di-

jagnostički ih treba razlikovati od Anderson-Fabryjeve bolesti (3).

Atipična varijanta pojavljuje se u kasnijoj životnoj dobi (od trećeg do sedamdesetog desetljeća). Najčešće se manifestira iz određenog organskog sustava (srčani, bubrežni ili cerebrovaskularni), a do postavljanja dijagnoze se najčešće dođe tokom obrade neobjašnjene hipertrofije lijevog ventrikula, aritmije, proteinurije, zatajenja bubrega ili kriptogenog moždanog udara. Smatra se da u atipičnoj varijanti postoji rezidualna aktivnost GLA (2-30 %) te da ne dolazi do nakupljanja Gb3 u kapilarama i malim krvnim žilama (1,2,5).

Tablica 1.

*Druga stanja koja dovode do bolne neuropatije osim Anderson-Fabryjeve bolesti.*

Bolest
• Juvenilni reumatoidni artritis
• Bol reumatskog podrijetla
• Bol povezana s rastom
• Bolna neuropatija povezana s nasljednim metaboličkim poremećajima (npr. amiloidoza i porfirija)
• Bolna neuropatija u drugim metaboličkim poremećajima (npr. dijabetes melitus tip 1, manjak vitamina)
• Neuropatija u sistemnom vaskulitisu
• Psihogeni bol

(Preuzeto i modificirano prema: Salvati A, Burlina AP, Borsini W. Nervous system and Fabry disease, from symptoms to diagnosis: damage evaluation and follow-up in adult patients, enzyme replacement, and support therapy. *Neurol Sci* 2010; 31(3): 299-30.)

Tablica 2.

*Poremećaji koji dovode do moždanog udara na koje treba diferencijalno-dijagnostički razmišljati pri sumnji na Anderson-Fabryjevu bolest*

Poremećaj
• Juvenilni kriptogeni ishemični moždani udar
• Juvenilni ishemični moždani udar u monogenim bolestima (npr. CADASIL, homocistinurija)
• Mitohondrijske bolesti
• Sistemni vaskulitis i vaskulitis SŽS-a
• Multifokalna/lakunarna leukoencefalopatija nepoznate etiologije
• Amiloidoza
• Demijelinizacijske bolesti

(Preuzeto i modificirano prema Salvati A, Burlina AP, Borsini W. Nervous system and Fabry disease, from symptoms to diagnosis: damage evaluation and follow-up in adult patients, enzyme replacement, and support therapy. *Neurol Sci* 2010; 31(3):299-30.)

## DIJAGNOSTIKA ANDERSON-FABRYJEVE BOLESTI

Pravilno i pravovremeno postavljanje dijagnoze je važno radi provođenja nadomjesne enzimske terapije koja poboljša kvalitetu života pacijenata. Nerijetko se na dijagnozu pomisli nakon moždanog udara u mlađoj dobi, neobjašnjivih srčanih tegoba ili neobjašnjivog bubrežnog zatajenja pa tako liječnici koji najčešće postavljaju dijagnozu su specijalisti neurolozi, kardiolozi ili nefrolozi (1,2).

Na Anderson-Fabryjevu bolest treba pomisliti kod muškaraca i žena koji imaju jedan od sljedećih kriterija:

- Intermitentne epizode žareće boli u ekstremitetima (akroparestezije)
- Angiokeratomi po koži
- Hipo/anhidroza
- Promjene na rožnici
- Bol u trbuhu, mučnina i/ili proljev nepoznate etiologije u mlađoj životnoj dobi
- Aritmije nepoznate etiologije, posebno u mlađoj dobi
- Moždani udar nepoznate etiologije u bilo kojoj dobi
- Kronično zatajenje bubrega i/ili proteinurija nepoznate etiologije
- Multiple bubrežne ciste sinusa koje su slučajno otkrivene
- Žene za koje se sumnja da su nositeljice gena
- Članovi obitelji novodijagnosticiranih pacijenata (2)

Prema Hrvatskim smjernicama za dijagnostiku, liječenje i praćenje Anderson-Fabryjeve bolesti kod pacijanata sa sumnjom na Anderson-Fabryjevu bolest potrebno je provesti sljedeće pretrage:

- Opće stanje, kvaliteta života, obavljanje školskih ili radnih obaveza, depresija, anksioznost, uporaba lijekova, somatski rast
- Fizikalni i neurološki pregled, upitnici (*Brief Pain Inventory*)
- Laboratorijske pretrage: KKS, SE, CRP, kreatinin u serumu, ionogram, BUN (*Blood Urea Nitrogen*), omjer proteina : kreatinina u mokraći, omjer albumina : kreatinina u mokraći, testovi jetrene funkcije, razine glukoze, hormona štitnjače, CK, LDH
- Aktivnost GLA, razine Gb3 u serumu i mokraći, genotip
- EKG, dopler 2D ehokardiografija, holter ekg
- MR srca, koronarna angiografija
- MR mozga bez kontrasta, MR angiografija
- Procjena krvnih žila glave i vrata ultrazvukom
- Komorbiditetni čimbenici rizika za moždani udar: kolesterol (ukupni, LDL, HDL), trigliceridi, Lp(a), ukupni homocistein u plazmi, testiranje na vaskulitis i trombofiliju

- Ultrazvuk abdomena, biopsija bubrega, ako je potrebno
- Endoskopska procjena probavnog sustava
- Opći oftalmološki pregled
- Spirometrija
- Audiometrija, timpanometrija, otoakustičke emisije
- Dermatološki pregled i biopsija kože, ako je potrebno
- Mineralna gustoća kostiju, razine 25(OH) vitamina D

Nakon što se posumnja na Anderson-Fabryjevu bolest, kako je ranije navedeno, potrebno je procijeniti aktivnost GLA u plazmi u leukocitima periferne krvi (plazmatska i lizosomna GLA), koncentraciju Gb3 u mokraći te kod nekih bolesnika provesti i genetske pretrage kako bi se utvrdile mutacije gena GLA. U muškaraca kod kojih je aktivnost GLA nedektabilna (<3 %) može se postaviti dijagnoza Anderson-Fabryjeve bolesti. Može se provesti genetsko testiranje kako bi se utvrdilo broj i tip mutacije.

Muškarci u kojih je aktivnost GLA smanjena (3-35 %) najčešće imaju atipičnu kliničku sliku bolesti. Dijagnozu je moguće postaviti, ali je potrebno pacijenta uputiti na genetsko testiranje. Ako se ne pokaže mutacija, dijagnozu se može isključiti. U muškaraca u kojih je GLA aktivnost >35 %, dijagnoza se ne može postaviti.

Dijagnostika u žena razlikuje se u odnosu na muškarce. Kod žena se mora provesti genetska DNA analiza. Mjerenje aktivnosti GLA je nepouzđano jer kod žena heterozigota aktivnosti GLA mogu varirati.

Ako mutacija nije otkrivena te ako se kod bolesnika ustanovi genetska varijanta nepoznatog značenja, može se učiniti biopsija zahvaćenog organa (npr. bubrež) te spektroskopijom i traženjem za Gb3 potvrditi/isključiti dijagnozu.

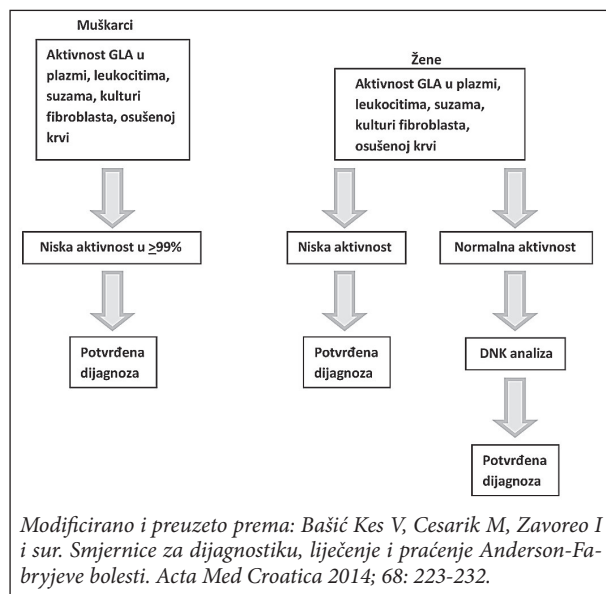
Aktivnost GLA može se određivati u leukocitima, plazmi, fibroblastima, osušenoj krvi. Genskim testiranjem utvrđuje se mutacija GLA gena.

Globotriaosilceramid (Gb3) i globotriaosilsfingosin (lysoGb3) – produkti razgradnje Gb3 mogu se otkriti u urinu i plazmi te su predloženi kao potencijalni biomarkeri za dijagnozu i praćenje aktivnosti bolesti. Razine Gb3 i lysoGb3 u pacijenata sa sumnjom na Anderson-Fabryjevu bolest rutinski se ne mjere.

Biopsija tkiva, npr. kože ili bubrega, u postavljanju dijagnoze obično se provodi ako drugi testovi nisu dostupni.

Prenatalna dijagnostika je moguća. Uvođenjem enzimske nadomjesne terapije postala je etički i medicinski

ski upitna stoga se ne preporuča rutinska prenatalna dijagnostika. Moguće je odrediti GLA u izravnim i/ili kultiviranim korionskim resicama u gestacijskoj dobi od 10 tjedana. Moguće je odrediti i aktivnost GLA u kultiviranim amnionskim stanicama u gestacijskoj dobi od 14 tjedana (1,2,6). Na sl. 1 prikazan je algoritam laboratorijske dijagnostike Anderson-Fabryjeve bolesti u muškarca i žena prema Smjernicama za dijagnostiku, liječenje i praćenje Anderson-Fabryjeve bolesti



Sl. 1. Algoritam laboratorijske dijagnostike Anderson-Fabryjeve bolesti kod muškaraca i žena

## NEURORADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA

Od slikovnih metoda za dijagnostiku Anderson-Fabryjeve ne postoji određena metoda za dijagnosticiranje bolesti. U neurologiji se najčešće koristi MR mozga. Kod pacijenata sa stabilnom bolesti MR bi trebalo provoditi svake 3 godine. Za vizualizaciju krvnih žila rabe se MR angiografija te CT angiografija. Na MR mozga karakteristično je zahvaćena bijela tvar, a opisuje se tzv. CHWM (od engl. *Chronic White Matter Hyperintensity*). Nastaje kao posljedica mikrovaskularne ishemije. CHWM mogu biti prisutne kao pojedinačne, multiple ili konfluirajuće lezije u T2 vremenu. Najbolje su vidljive FLAIR metodom. Lezije mogu biti lokalizirane subkortikalno, duboko u bijeloj tvari ili periventrikularno. Obično su simetrične te je primijećeno da im se broj povećava s godinama. Lezije mogu podsjećati na one u multiploj sklerozi pa je važno diferencijalno-dijagnostički razmisliti o konačnoj dijagnozi. Visoko senzitivne tehnike snimanja MR-om kao što je DTI (od engl. *Diffusion Tensor Imaging*) mogu biti korisne za praćenje CWMH. Tzv. "znak pulvinara" če-

sto se pojavljuje u pacijenata s Anderson-Fabryjevom bolesti. Bilateralni hiperintenzitet u T1 vremenu vidljiv je u posteriornom dijelu talamusa. Smatra se da do njegovog nastajanja dolazi zbog kalcifikacije zbog hipoperfuzije u području talamusa (7).

## KOD KOGA JE POTREBAN PROBIR?

Prema Hrvatskim smjernicama za dijagnostiku, liječenje i praćenje Anderson-Fabryjeve bolesti

- Ne preporuča se probir u općoj populaciji
- Preporuča se pribaviti obaviješteni pristanak bolesnika prije probira s primjenom dotičnog obrasca izrađenog u suradnji s kliničkim genetičarom
- Preporuča se probir u muških bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću mlađih od 50 godina kod kojih ne postoji pouzdana dijagnoza
- Predlaže se probir kod žena s neobjašnjenom kroničnom bubrežnom bolešću bez obzira na dob, koje imaju druge neobjašnjene simptome moguće povezane s Anderson-Fabryjevom bolešću
- Preporuča se razgovarati s bolesnikom o implikacijama dijagnosticiranja genetske bolesti i mogućim implikacijama za rođake s istim rizikom (1).

## DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA

Anderson-Fabryjeva bolest može se često pogrešno dijagnosticirati zbog nespecifičnih manifestacija i svoje rijetke učestalosti. Najčešće se kod pacijenata postave sljedeće dijagnoze:

- *Reumatske dijagnoze* uključujući dermatomiozitis i reumatsku vrućicu
- Artritis (diferencijalno-dijagnostički nije karakteriziran sinovijalnom upalom);
- *Neuropsihološki poremećaji* (diferencijalno-dijagnostički pacijenti s psihijatrijskim bolestima nemaju tipično proteinuriju, angiokeratome i hipertrofiju lijevog ventrikula);
- *Fibromialgija* (diferencijalno-dijagnostički proteinurija, hipertrofija lijevog ventrikula te angiokeratomi nisu prisutni u pacijenata s fibromialgijom)
- *Eritromelalgija* (diferencijalno-dijagnostički pacijenti sa Anderson-Fabryjevom bolesti nemaju trombocitemiju koja može uzrokovati bolove u ekstremitetima s policitemijom verom);
- *Hereditarna hemoragična teleangiektazija* (diferencijalno-dijagnostički bolesnici mogu imati teleangiektazije, ali obično ne razvijaju spontane epistakse ili gastrointestinalno krvarenje);
- *Menièreova bolest* (diferencijalno-dijagnostički tinitus je prisutan u 40 % pacijenata s Anderson-Fa-

bryjevom bolesti, ali prisutnost angiokeratoma, neuropatske boli i proteinurije pomaže pri razlikovanju od *Menièreove* bolesti);

- *Multipla skleroza* (diferencijalno-dijagnostički prisutnost angiokeratoma, proteinurije i hipertrofije lijevog ventrikula nisu karakteristični za multiplu sklerozu)
- *Sindrom iritabilnog kolona* (diferencijalno-dijagnostički neuropatska bol, proteinurija te angiokeratomi nisu karakteristični za sindrom iritabilnog kolona);
- *Idiopatska hipertrofična kardiomiopatija* (diferencijalno-dijagnostički ultrazvukom srca moguće je razlikovati pacijente s hipertrofijom kod Anderson-Fabryjeve bolesti i drugih uzroka hipertrofije lijevog ventrikula);
- *Bubrežno zatajenje nepoznatog uzroka* (diferencijalno-dijagnostički kod mlade osobe sa zatajenjem bubrega nepoznatog uzroka trebalo bi posumnjati na Anderson-Fabryjevu bolest, posebno ako su prisutni drugi klinički znakovi Anderson-Fabryjeve bolesti i ako u obiteljskoj anamnezi postoji zatajenje bubrega) (2).

#### PRAĆENJE PACIJENATA S ANDERSON-FABRYJEVOM BOLESTI

Kod pacijenata s postavljenom dijagnozom Anderson-Fabryjeve bolesti i asimptomatskih heterozigotnih žena potreban je multidisciplinski pristup koji uključuje specijaliste neurologe, kardiologe i nefrologe, a po potrebi i dermatologe, oftalmologe i psihijatre (2).

Jednom godišnje potrebno je učiniti kontrolni pregled s detaljno ispitanom anamnezom i fizikalnim pregledom te učinjenom analizom krvne slike, biokemije, analizom urina, odnos protein : kreatinin, albumin : kreatinin i procjenom renalne funkcije kao što je glomerularna filtracija.

Ultrazvuk srca i elektrokardiogram bi trebalo provoditi barem svake dvije godine, a ako je potrebno preporuča se učiniti MR srca kako bi se eventualno proučile fibrozne lezije u pacijenata s hipertrofijom lijevog ventrikula ili bez hipertrofije.

Kod asimptomatskih žena, nositeljica gena trebalo bi također provoditi gore navedene pretrage svakih 3-5 godina, posebno s povećavanjem životne dobi. Muškarcima s atipičnom varijantom trebalo bi učiniti kontrolni pregled s gore navedenim pretragama jednom godišnje (2).

#### LIJEČENJE

U liječenju se koristi nadomjesna enzimaska terapija (tzv. ERT, od engl. *Enzyme Replacement Therapy*). Postoji nadomjesno liječenje pomoću rekombinantnog pripravka GLA - agalsidaza alfa i beta. Nadomjesno liječenje dovodi do smanjenja oštećenja organa i do smanjene pojave boli (1,6).

#### ZAKLJUČAK

Anderson-Fabryjeva bolest je rijetka, nasljedna, X-vezana-recesivna lizosomska bolest nakupljanja. S obzirom na nedostatak enzima GLA dolazi do nakupljanja globotriaosilceramida u raznim stanicama. Nakupljanje supstrata se u različitim organima očituje njihovim oštećenjem. Ovisno o kliničkoj slici, tj. ima li ona "klasičan oblik" ili "atipičnu varijantu" simptomi variraju te je ponekad teško posumnjati na bolest i postaviti dijagnozu. Kako je bolest multisistemna obično je pri pregledu bolesnika od specijalista potrebno napraviti kompletni fizikalni pregled, proširiti obradu te uključiti druge specijaliste u postavljanje dijagnoze. Pravovremenim postavljanjem dijagnoze može se započeti nadomjesna enzimaska terapija te proširiti probir užih članova obitelji na Anderson-Fabryjevu bolest.

#### L I T E R A T U R A

1. Bašić Kes V, Cesarik M, Zavoreo I i sur. Smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje Anderson-Fabryjeve bolesti. Acta Med Croatica 2014; 68: 223-32.
2. UpToDate [Internet]. Fabry disease: Clinical features and diagnosis. c2018-01 [cited 2018 March 2]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/fabry-disease-clinical-features-and-diagnosis>.
3. Salviati A, Burlina AP, Borsini W. Nervous system and Fabry disease, from symptoms to diagnosis: damage evaluation and follow-up in adult patients, enzyme replacement, and support therapy. Neurol Sci 2010; 31(3): 299-30.
4. Rolfs A, Biederman C. Cryptogenic Stroke and Fabry Disease. Eur Neurol Rev 2006; (2): 82-5.
5. Soliman Y, Abassi R, England JD. Diagnosing and treatment of Fabry's disease from a neurologic perspective. J Rare Dis Res Treat 2016; 2(1): 12-18.
6. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE i sur. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int 2017; 91(2): 284-93.
7. Tuttolomondo A, Pecoraro R, Simonetta I i sur. Neurological complications of Anderson-Fabry disease. Curr Pharm Des 2013; 19(33): 6014-30.

## SUMMARY

### DIAGNOSIS OF ANDERSON-FABRY DISEASE

V. BAŠIĆ KES<sup>1,2,3</sup>, N. GRBIĆ<sup>1</sup>, M. J. JURAŠIĆ<sup>1</sup>, I. ZAVOREO<sup>1</sup> and L. ZADRO MATOVINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Reference Center for Neuroimmunology and Neurogenetics of the Ministry of Health, <sup>2</sup>University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb and <sup>3</sup>Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, Croatia*

**Introduction:** Anderson-Fabry disease is one of the most common lysosomal storage diseases (after Gaucher disease). It is an X-linked inborn error. A disease is characterized by deficiency of the lysosomal enzyme  $\alpha$ -galactosidase, which leads to the accumulation of glycosphingolipids, especially globotriaosylceramide (Gb3) in cells of various organs. Accumulation of glycosphingolipids leads to multisystem organ damage. Very often, the disease is manifested by complications that include stroke, renal insufficiency, or cardiac disorders. The disease is usually diagnosed by neurologists, nephrologists and cardiologists. **Aim:** Since the disease has been investigated increasingly in recent years, our aim was to collect recent data on the disease and unite the latest information about diagnosing the disease. **Methods:** We performed MEDLINE search and included literature dating back from the year 2005. We also searched the Croatian scientific database Hrčak. **Results:** We found 207 review articles by exploring MEDLINE, but chose only those that we considered systematized. On the Croatian scientific page Hrčak, we found Croatian guidelines for diagnosis, therapy and follow up of Anderson-Fabry disease. **Discussion:** Men are usually affected by Anderson-Fabry disease because of its X-linked mode of inheritance, even though women who are carriers of a defective gene can also be affected. The disease can manifest by its classic variant and atypical variant. In the classic variant, the disease is usually manifested in childhood by acroparesthesias, telangiectasias, angiokeratomas, corneal opacities, renal manifestations, and hypo/hyperhidrosis. Atypical variant of the disease usually occurs later in life (third to seventh decades of life). According to the Croatian guidelines for diagnosing, treatment and follow up of Anderson-Fabry disease, when establishing the diagnosis, it is recommended to perform extensive workup including careful taking disease history and physical examination, complete laboratory testing (complete blood count, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, serum creatinine, ionogram, blood urea nitrogen, albumin:creatinine ratio in urine, liver function tests, glucose ratio, thyroid gland hormones, creatine kinase, lactate dehydrogenase),  $\alpha$ -galactosidase activity, Gb3 values in serum and urine, genotype, electrocardiogram, Doppler 2D echocardiography, Holter electrocardiogram, magnetic resonance imaging (MRI) of the heart, coronary angiography, brain MRI and MR angiography, ultrasound examination of blood vessels of the neck, risk factors for stroke, abdominal ultrasound, kidney biopsy (if necessary), endoscopic examination of digestive system, spirometry, audiometry, tympanometry, oto-acoustic emissions, ophthalmologist and dermatologist examination, skin biopsy (if necessary), mineral bone density, and 25(OH) vitamin D values. On making the diagnosis, it is important to measure leukocyte  $\alpha$ -galactosidase activity; the diagnosis can be established in males with <3% activity; in males with activity from 3% to 35%, the disease diagnosis is likely but it is necessary to perform genetic testing. Diagnosing in women is different because DNA analysis has to be performed. When the diagnosis has been established, it is important to screen other family members and start enzyme replacement therapy. **Conclusion:** It is important to suspect Anderson-Fabry disease in every person with stroke of unknown etiology, chronic kidney disease, arrhythmias of unknown etiology, nonspecific digestive problems, acroparesthesias, angiokeratomas, diminished perspiration, and corneal opacities. Later on, it is important to start enzyme replacement therapy and stay in follow up by medical specialists. Timely enzyme replacement therapy is very important because it decreases organ damage and neuropathic pain. Only by proper education and increasing awareness of Anderson-Fabry disease, it will be easier for physicians of various specialties to suspect this diagnosis.

**Key words:** Anderson-Fabry disease, diagnosis, screening, stroke